

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
8 avril 2004 (08.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/029092 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07K 16/00, A61K 39/395, A61P 35/00, 31/00

rue Ringot, F-59147 Gondecourt (FR). LIROCHON,  
Jacky [FR/FR]; 7, rue des Vignes, F-91650 Breuillet (FR).  
BOUREL, Dominique [FR/FR]; 35, avenue Germaine,  
F-59110 La Madeleine (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/002713

(22) Date de dépôt international :  
15 septembre 2003 (15.09.2003)

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques, etc.; Cabinet  
Regimbeau, 20, rue de chazelles, F-75847 Paris Cedex 17  
(FR).

(25) Langue de dépôt : français

(81) États désignés (national) : AU, CA, IL, JP, US.

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(30) Données relatives à la priorité :  
02/11415 13 septembre 2002 (13.09.2002) FR  
02/11416 13 septembre 2002 (13.09.2002) FR  
03/07067 12 juin 2003 (12.06.2003) FR

Publiée :  
— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LABO-  
RATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET  
DES BIOTECHNOLOGIES [FR/FR]; Zone d'Activité de  
Courtaboeuf, 3, avenue des Tropiques, F-91940 Les Ulis  
(FR).

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 30 septembre 2004

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : de  
ROMEUF, Christophe [FR/FR]; 116, rue de la Bassée,  
F-59000 Lille (FR). GLACET, Arnaud [FR/FR]; 46,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: ANTIBODY FOR ADCC AND INDUCING CYTOKINE PRODUCTION

(54) Titre : ANTICORPS POUR ADCC ET INDUISANT LA PRODUCTION DE CYTOKINES.

(57) Abstract: The invention concerns chimeric monoclonal antibodies, humanized or human produced in selected cell lines, said antibodies exhibiting high affinity for the CD16 receptor of effector cells of the immune system and hence capable of inducing high ADCC, but also the property of inducing cytokine and interleukin secretion, in particular IFN $\gamma$ , which can enhance the ADCC activity of effector cells and hence be used for treating cancers and infections by pathogenic agents.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps monoclonaux chimériques, humanisés ou humains qui sont produits dans des lignées cellulaires sélectionnées, lesdits anticorps présentant une forte affinité pour le récepteur CD 16 des cellules effectrices du système immunitaire et ainsi capables d'induire une forte ADCC, mais également la propriété d'induire la sécrétion de cytokines et d'interleukines, en particulier l'IFN $\gamma$ , qui peut renforcer l'activité ADCC des cellules effectrices et ainsi s'appliquer au traitement des cancers et des infections par des agents pathogènes.

WO 2004/029092 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 03/02713

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07K16/00 A61K39/395 A61P35/00 A61P31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/77181 A1 (GLACET ARNAUD ET AL) 18 October 2001 (2001-10-18) page 35, line 23 - page 37, line 14; claims 1-32	1-14, 18-21
Y	----- -/--	15-17

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 August 2004

Date of mailing of the international search report

24/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Le Flao, K

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 03/02713

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
Y.	CARTRON GUILLAUME ET AL: "Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcgammaRIIIa gene". BLOOD, vol. 98, no. 11 Part 1, 16 November 2001 (2001-11-16), page 602a, XP001193741 & 43RD ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, PART 1; ORLANDO, FLORIDA, USA; DECEMBER 07-11, 2001 ISSN: 0006-4971 the whole document	15-17
A	US 6 180 377 B1 (BODMER MARK WILLIAM ET AL) 30 January 2001 (2001-01-30) column 1	12-14
A	VIDOVIC D ET AL: "SELECTIVE APOPTOSIS OF NEOPLASTIC CELLS BY THE HLA-DR-SPECIFIC MONOCLONAL ANTIBODY" CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 128, no. 2, 19 June 1998 (1998-06-19), pages 127-135, XP000857331 ISSN: 0304-3835 page 134, left-hand column	12-14
A	SHIELDS R L ET AL: "Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human FcgammaRIII and antibody-dependent cellular toxicity" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 277, no. 30, 26 July 2002 (2002-07-26), pages 26733-26740, XP002964542 ISSN: 0021-9258 the whole document	1-21
A	WRIGHT A ET AL: "Effect of glycosylation on antibody function: implications for genetic engineering" TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 15, no. 1, 1997, pages 26-32, XP004016809 ISSN: 0167-7799 the whole document	1-21

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 03/02713

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	<p>SHINKAWA T ET AL: "The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 278, no. 5, 31 January 2003 (2003-01-31), pages 3466-3473, XP002965857 ISSN: 0021-9258 page 3466, left-hand column page 3471, left-hand column, last paragraph - page 3473, left-hand column, paragraph 1</p> <p>-----</p>	1, 2, 10, 15-18

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

T/FR 03/02713

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0177181	A1	18-10-2001	FR	2807767 A1	19-10-2001
			AU	5485801 A	23-10-2001
			CA	2406033 A1	18-10-2001
			EP	1272527 A2	08-01-2003
			WO	0177181 A2	18-10-2001
			JP	2003534781 T	25-11-2003
			US	2003175969 A1	18-09-2003
<hr/>					
US 6180377	B1	30-01-2001	AT	208820 T	15-11-2001
			AU	691811 B2	28-05-1998
			AU	6934194 A	03-01-1995
			AU	694926 B2	06-08-1998
			AU	6934294 A	03-01-1995
			CA	2163344 A1	22-12-1994
			CA	2163345 A1	22-12-1994
			DE	69429095 D1	20-12-2001
			DE	69429095 T2	12-09-2002
			EP	0714409 A1	05-06-1996
			EP	0715653 A1	12-06-1996
			WO	9429351 A2	22-12-1994
			WO	9429451 A2	22-12-1994
			JP	8511420 T	03-12-1996
			JP	8511421 T	03-12-1996
<hr/>					

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

ST/FR 03/02713

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07K16/00 A61K39/395 A61P35/00 A61P31/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 01/77181 A1 (GLACET ARNAUD ET AL) 18 octobre 2001 (2001-10-18) page 35, ligne 23 - page 37, ligne 14; revendications 1-32	1-14, 18-21
Y	----- -/--	15-17

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*G\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 août 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24/08/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Le Flao, K

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 03/02713

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>CARTRON GUILLAUME ET AL: "Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcgammaRIIIa gene"  BLOOD,  vol. 98, no. 11 Part 1,  16 novembre 2001 (2001-11-16), page 602a,  XP001193741  &amp; 43RD ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, PART 1; ORLANDO, FLORIDA, USA; DECEMBER 07-11, 2001  ISSN: 0006-4971  le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	15-17
A	<p>US 6 180 377 B1 (BODMER MARK WILLIAM ET AL) 30 janvier 2001 (2001-01-30)  colonne 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	12-14
A	<p>VIDOVIC D ET AL: "SELECTIVE APOPTOSIS OF NEOPLASTIC CELLS BY THE HLA-DR-SPECIFIC MONOCLONAL ANTIBODY"  CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US,  vol. 128, no. 2,  19 juin 1998 (1998-06-19), pages 127-135,  XP000857331  ISSN: 0304-3835  page 134, colonne de gauche</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	12-14
A	<p>SHIELDS R L ET AL: "Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human FcgammaRIII and antibody-dependent cellular toxicity"  JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US,  vol. 277, no. 30,  26 juillet 2002 (2002-07-26), pages 26733-26740, XP002964542  ISSN: 0021-9258  le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-21
A	<p>WRIGHT A ET AL: "Effect of glycosylation on antibody function: implications for genetic engineering"  TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB,  vol. 15, no. 1, 1997, pages 26-32,  XP004016809  ISSN: 0167-7799  le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-21

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 03/02713

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	<p>SHINKAWA T ET AL: "The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 278, no. 5, 31 janvier 2003 (2003-01-31), pages 3466-3473, XP002965857 ISSN: 0021-9258 page 3466, colonne de gauche page 3471, colonne de gauche, dernier alinéa - page 3473, colonne de gauche, alinéa 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,2,10, 15-18



## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 03/02713

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0177181	A1	18-10-2001	FR 2807767 A1	19-10-2001
			AU 5485801 A	23-10-2001
			CA 2406033 A1	18-10-2001
			EP 1272527 A2	08-01-2003
			WO 0177181 A2	18-10-2001
			JP 2003534781 T	25-11-2003
			US 2003175969 A1	18-09-2003
<hr/>				
US 6180377	B1	30-01-2001	AT 208820 T	15-11-2001
			AU 691811 B2	28-05-1998
			AU 6934194 A	03-01-1995
			AU 694926 B2	06-08-1998
			AU 6934294 A	03-01-1995
			CA 2163344 A1	22-12-1994
			CA 2163345 A1	22-12-1994
			DE 69429095 D1	20-12-2001
			DE 69429095 T2	12-09-2002
			EP 0714409 A1	05-06-1996
			EP 0715653 A1	12-06-1996
			WO 9429351 A2	22-12-1994
			WO 9429451 A2	22-12-1994
			JP 8511420 T	03-12-1996
			JP 8511421 T	03-12-1996